Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Tumora malignă a tecilor nervului periferic cu dublă localizare: prezentare de caz și revizuirea literaturii.

E. Târcoveanu[1,2], Elena Cotea[1], Delia Ciobanu[3], Felicia Crumpei[4], Vasile Fotea[4], Valeria Bătrâneac[1], C. Volovăț[5], C. Bradea[1]

1. Departamentul de chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași, Clinica I și II Chirurgie „Tănăsescu – Bușureanu", Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon" Iași.
2. Academia de Științe Medicale din România, filiala Iași.
3. Departamentul de Științe Macrofuncționale I, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași, Serviciul de Anatomie Patologică și Prosectură, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon" Iași.
4. Radiologie-Imagistică Medicală, Departamentul Chirurgie II, Universitatea de Medicina și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași, Laborator Radiologie-Imagistică Medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon" Iași.
5. Departamentul de Oncologie Medicală-Radioterapie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași

Absract.. Malignant peripheral nerve sheath tumor with double location: case report and review - literature. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) accounts for 5% to 10% of all soft tissue sarcomas. Approximately 50% of MPNSTs occur in the setting of neurofibromatosis type 1 (NF 1), 40% occur sporadically, and the remaining 10% are caused by prior radiation exposure. We present the case of a 34-year-old man, with no history of neurofibromatosis type 1 in the family, with a double location of MPNST, without a clinical context of NF1 with a rapid growth reaching 12/10/9cm in the cervical region and on 28/26/15 cm in the abdomen with compression disorders. The surgical ablation of both tumors was practiced at the same operative moment without visceral sacrifice, with negative histological margins. The histopathological examination of the two tumors reveals a tumor proliferation, made up of fusiform cells, with a fasciculated architecture that directs the diagnosis towards a malignant tumor of the peripheral nerve sheaths (MPNST) developed on a schwanoma/neurofibroma. The immunohistochemical examination reveals: Vimentin intensely positive in tumor proliferation, Desmin and H-caldesmon negative, CD34 negative in tumor proliferation, positive in tumor vessels, CD 117 (c-kit) negative in tumor, S 100 positive at nuclear level in tumor proliferation, CD 57 negative and Ki 67 = 20% in tumor areas. The patient refuses adjuvant chemotherapy, is followed for 2 years postoperatively, after which he is lost to follow-up. Synchronous localizations with two different localizations are very rarely reported in the literature. The classification of these rare tumors, their location, early imaging diagnostic methods, the involvement of artificial intelligence in radiomics, genomics and new therapies that could improve the prognosis are discussed.

Keywords: Tumora malignă a tecii nervoase periferice (MPNST), dublă localizare, case report

Tumora malignă a tecii nervoase periferice (MPNST) reprezintă 5% până la 10% din toate sarcoamele de țesut moale. Aproximativ 50% dintre MPNST apar în cadrul neurofibromatozei tip 1 (NF 1), 40% apar sporadic, iar restul de 10% sunt cauzate de expunerea anterioară la radiații. MPNST este principala cauză de mortalitate în cadrul NF1.

Întâlnind în practica chirurgicală un caz de tumora malignă a tecii nervoase periferice cu dublă localizare, abdominală și

Corresponding author: Delia Ciobanu: deliaku@yahoo.com
Received: February 15, 2023; Accepted March 22, 2023; Published June 30, 2023
Citation:. Târcoveanu E, Cotea Elena, Ciobanu Delia Crumpe Felicia, Fotea V., Bătrâneac Valeria, Volovăț C., Bradea C.: Malignant peripheral nerve sheath tumor with double location: case report and review - literature. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19(2): 157-170, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2023.02.08
Copyright © 2023: Târcoveanu E. et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

cervicală de dimensiuni mari ne a determinat să o publicăm pentru raritatea sa.

Prezentare de caz

Bolnavul VA, în vârstă de 34 ani, se internează în sept 2012 în Clinica I Chirurgie cu două tumori voluminoase una în regiunea cervicală și o tumora abdominala gigantă, însoțite de disfagie, tulburări respiratorii, dureri abdominale și tulburări de tranzit. Tumora laterocervicală dreaptă a apărut în urmă cu 10 ani, a crescut progresiv însoțindu-se de tulburări de compresiune. Bolnavul sesizează apariția si a unei tumori abdominale de 6 ani, care crește progresiv în dimensiuni. Nu are antecedente heredocolaterale tumorale.

Bolnavul se adresează inițial Clinicii de Endocrinologie din Iași, unde se documentează un status eutiroidian, ecografic se descrie o formațiune solidă gigantă cu zone bine vascularizate, de 112/91/98 mm. care pe radiografia cervico-mediastinală deplasează faringo-laringele și traheea către stânga, fără leziuni active pleuropulmonare. Biologic prezintă un sindrom inflamator cu leucocitoză, neutrifilie, monocitoză și limfocitopenie. Puncția tiroidiană evidențiază elemente celulare fuziforme, cu citoplasmă redusă cu nuclei monomofi alungiți sau ovalari, ce pledează spre o leziune de tip conjunctiv.

Cu suspiciunea de schwanom se transferă în clinica noastră. La internare în clinica noastră examinăm un bolnav cu stare generală relativ bună, de 1,77 cm, greutate 87 kg. La examenul local se constată o formațiune rotundă laterocervicală dreaptă, bine delimitați, nedureroasă, de 12/10/9 cm care nu se mobilizează cu deglutiția, de consistență dură, fără adenopatie cervicală și fără sufluri vasculare. Medioabdominal se găsește o tumoră voluminoasă, contur neregulat de 28/26/15 cm, ușor mobilă lateral de consistență fermă, ușor dureroasă la palpare (Fig. 1).



Fig. 1. Aspectul celor două tumori voluminoase: cervicală și abdominală.

Examenele de laborator arată doar o creștere a VSH (56 mm/1h și 95 mm/2h. și GA 11.300.

Radiografia cervicală arată o opacitate de intensitate medie de 12/11 cm, situată laterocervical drept cu calcificări în interior. Radiografia abdominală pe gol arată

o opacitate situată medioabdominal, de intensitate medie de 25/22 cm, fără nivele hidroaerice. Radiografia toracică evidențiază doar atelectazii lamelare bazale.

Ecografia cervicală arată laterocervical drept o formațiune solidă, hipoecogenă, bine delimitată de 98/120/80 mm, cu discret semnal Doppler, cu multiple calcificări; LTS și LTD normale (Fig. 2).

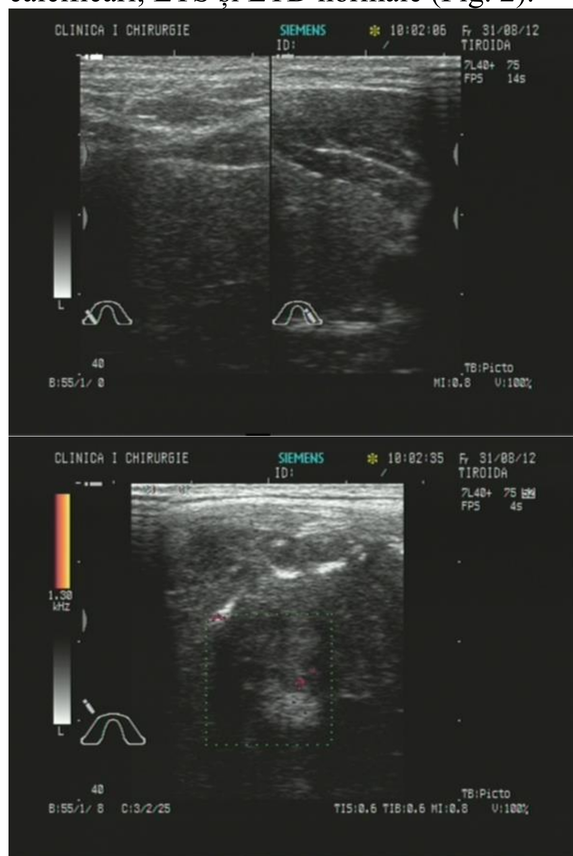


Fig. 2. Ecografie cervicală: formațiune hipoecogenă de 98/120/80 mm, laterocervicală dreaptă, cu discret semnal Doppler, cu multiple calcificări situată înafara tiroidei

Ecografia abdominală descrie medioabdiminal o formațiune solidă, neomogenă de 255/144/271 mm cu semnal Doppler care vine în contact cu aorta și vena cava inferioară. Formațiune cu apartenență peritoneală sau retroperitoneală ajunge la 18 mm subcutanat (Fig. 3).



Fig. 3 Ecografie abdominală: medioabdominal o formațiune solidă, neomogenă de 255/144/271 mm cu semnal Doppler care vine în contact cu aorta și vena cavă inferioară situată retroperitoneal

J Surgery, an open access journal ISSN: 1584-9341

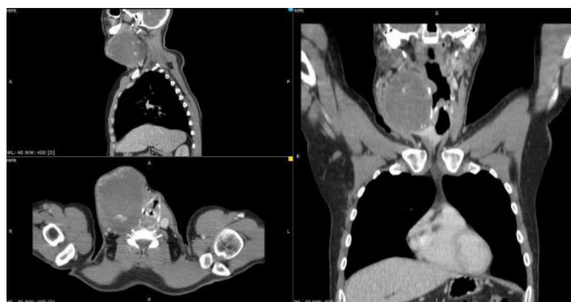


Fig. 4.CT cervico -toracic cu substanță de contrast: laterocervical drept o formațiune expansivă bine delimitata, cu o capsulă proprie, structură neomogenă mixtă solidă cu unele calcificări amorfe și predominent lichidă, cu priza de contrast la nivelul componentei solide, de 121/91/98 mm; leziunea prezintă focare hemoragice (hiperdensități liniare și focale). Formațiunea ajunge superior la ramul orizontal al mandibulei, inferior la claviculă, lateral bombează subcutanat, medial deviază traheea și laringele spre stânga, amprentează hipofaringele, insinuându-se între hiod și tiroid, amprentează lobul tiroidian drept și postero-lateral are raporturi cu pachetul vascular al gâtului, comprimând vena jugulară internă cui plan de separație.

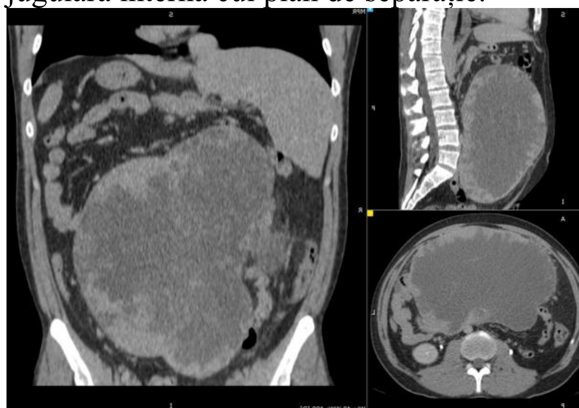


Fig. 5. CT abdominal cu substanță de contrast: formațiune expansivă de 150/260/270 mm, cu o componentă solidă periferică cu aspect franjurat și o componentă centrală licjidiană, încapsulată, deplasează ansele intestinale pe flancuri, superior vine îăn contact cu colonul transvers, inferior cu cel sigmoid, posterior cu axul lombo-aortic de care se îndepărtează pe măsură ce urcă în abdomen.

Examenul CT cu substanță de contrast identifică laterocervical drept o formațiune expansivă bine delimitata, cu o capsulă proprie, structură neomogenă mixtă solidă cu unele calcificări amorfe și predominent lichidă, cu priza de contrast la nivelul componentei solide, de 121/91/98 mm; leziunea prezintă focare hemoragice (hiperdensități liniare și focale). Formațiunea ajunge superior la ramul orizontal al mandibulei, inferior la claviculă, lateral bombează subcutanat, medial deviază traheea și laringele spre stânga, amprentează hipofaringele, insinuându-se între hiod și tiroid, amprentează lobul tiroidian drept și postero-lateral are raporturi cu pachetul vascular al gâtului, comprimând vena jugulară internă cui plan de separație. Se mai observă ganglioni jugulari infracentimetrici, neafectați (Fig. 4).

La nivel abdominal se descrie o formațiune expansivă de 150/260/270 mm, aparent cu localizare peritoneală submezocolică, care prezintă o componentă solidă periferică cu aspect franjurat și o componentă centrală licjidiană. Formațiunea este încapsulată, deplasează ansele intestinale pe flancuri, superior vine îăn contact cu colonul transvers, inferior cu cel sigmoid, posterior cu axul lombo-aortic de care se îndepărtează pe măsură ce urcă în abdomen (Fig. 5).

După pregătirea intestinului se intervine chirurgical prin laparotomie mediană supra și subombilicală și se descoperă o tumoră gigantă ce ocupă întreaga cavitate peritoneală cu polul superior la apendicele xifoid și polul inferior în Douglas. Formațiunea aderă anterior la marele epiploon care prezintă dilatații varicoase și posterior la ansele subțiri. Se eliberează progresiv tumora de colon și intestin, se rezecă marele epiploon (Fig. 6)

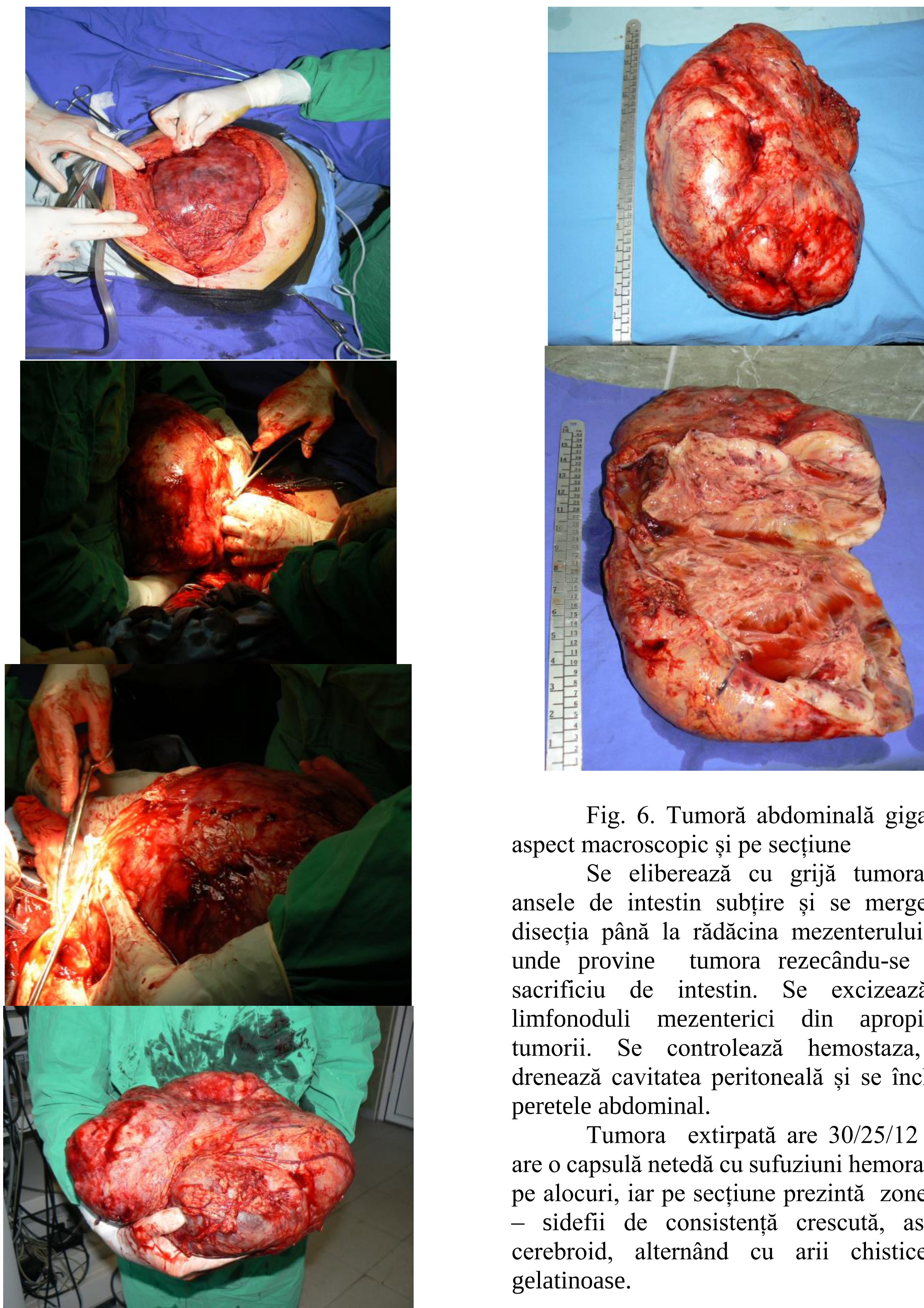


Fig. 6. Tumoră abdominală gigantă: aspect macroscopic și pe secțiune

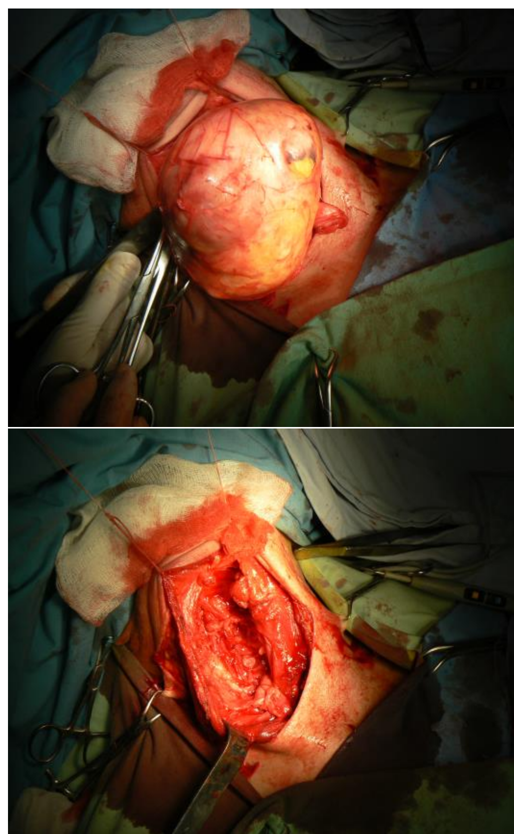
Se eliberează cu grijă tumora de ansele de intestin subțire și se merge cu disecția până la rădăcina mezenterului, de unde provine tumora rezecându-se fără sacrificiu de intestin. Se excizează 6 limfonoduli mezenterici din apropierea tumorii. Se controlează hemostaza, se drenează cavitatea peritoneală și se închide peretele abdominal.

Tumora extirpată are 30/25/12 cm, are o capsulă netedă cu sufuziuni hemoragice pe alocuri, iar pe secțiune prezintă zone alb – sidefii de consistență crescută, aspect cerebroid, alternând cu arii chistice și gelatinoase.

În același timp operator se practică cervicotomie Koher, se pătrunde în loja viscerală a gâtului, unde se descoperă subplanul muscular o tumoră de 15/20 cm, de consistență fermă, în tensiune, de culoare alb – gălbuie, încapsulată, ce împinge lobul tiroidian drept, ce ajunge în sus până la planșeul bucal, aderă la hiod, iar în jos ajunge în fosa supraclaviculară. Tumora are același aspect cu cea abdominală. Se eliberează tumora de țesuturile din jur din aproape în aproape, ligaturând pediculii vasculari, se rezecă cornul mare hiodian și se extirpă tumora în totalitate extracapsular. Se face hemostază și se drenează pentru 24 ore cu o lamă de dren.

Tumora extirpată are 12/11/7 cm, are o capsulă netedă, lucioasă, iar pe secțiune are structură neomogenă, arii solide alb – sidefii, alternând cu zone chistice, zone gelatinoase și calcificări (Fig. 7).

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, externându-se a șasea zi postoperator.





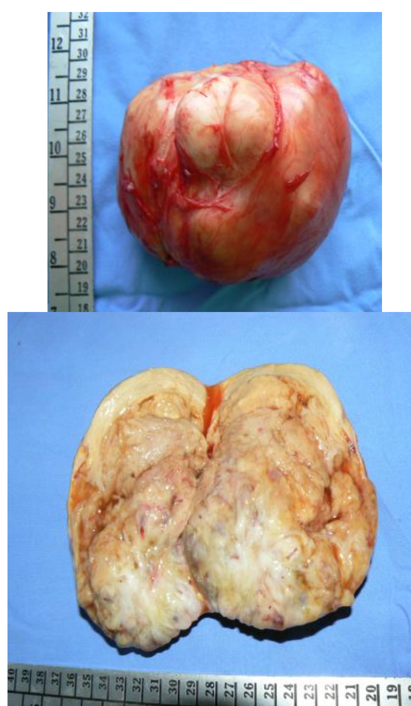


Fig. 7. Tumoră laterocervicală dreaptă: aspect macroscopic și pe secțiune

Examenul histopatologic al celor două tumori evidențiază o proliferare tumorală, alcătuită din celule fuzifiorme, cu arhitectură fasciculată și rată înaltă de multiplicare și zone de necroză care orientează diagnosticul spre o tumoră malignă a tecilor nervilor periferici MPNST dezvoltată pe fondul unui schwanom/neurofibrom (Fig. 8,9,10).

Examenul imun histochimic evidențiază: Vimentin intens pozitiv în proliferatul tumoral (Fig.), Desmin și H-caldesmon negative, CD34 negativ în proliferatul tumoral, pozitiv în vasele tumorale, CD 117 (c-kit) negativ în tumoră, S 100 pozitiv la nivel nuclear în proliferatul tumoral, CD 57 negativ și Ki 67 aproximativ 20% în ariile active tumorale (Fig. 11, 12, 13, 14).

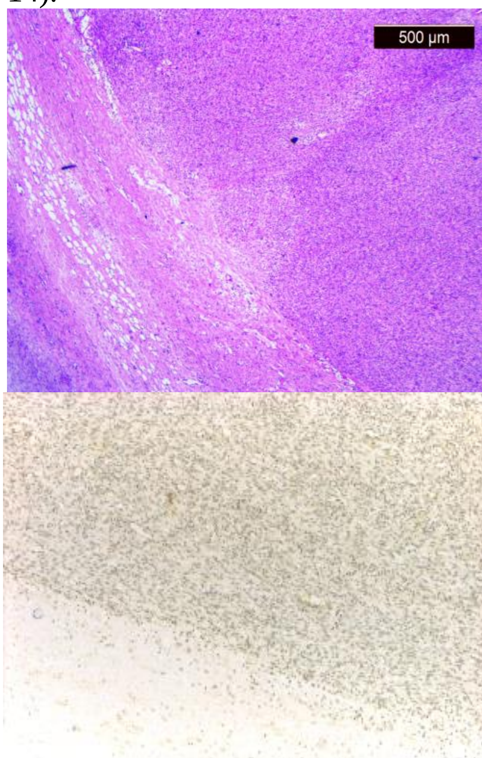


Fig. 8. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom: proliferare tumorala cu densitate celulara mare, HE, x 5. (sus); proliferare tumorala cu celule fuziforme cu creștere în front larg , VG, x 4. m(jos)

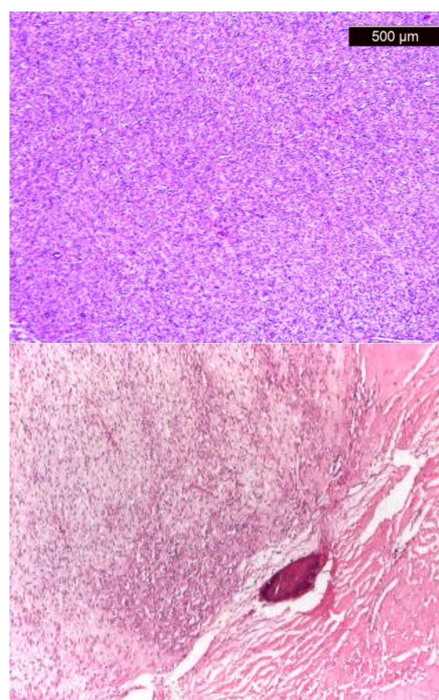


Fig. 9. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom: proliferare tumorala cu densitate celulara mare, HE, x 5. (sus); septuri conjunctive si calcificări distrofice, HE, x 4 (jos)

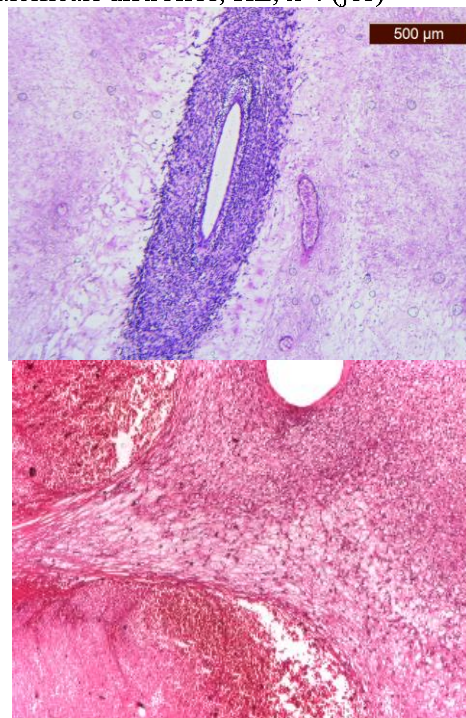


Fig. 10. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom: arii întinse de necroza cu țesut viabil perivascular, HE, x2,5. (sus); tromboze

vasculare recente obliterante si arii de necroză ischemica, HE, x 4 (jos)

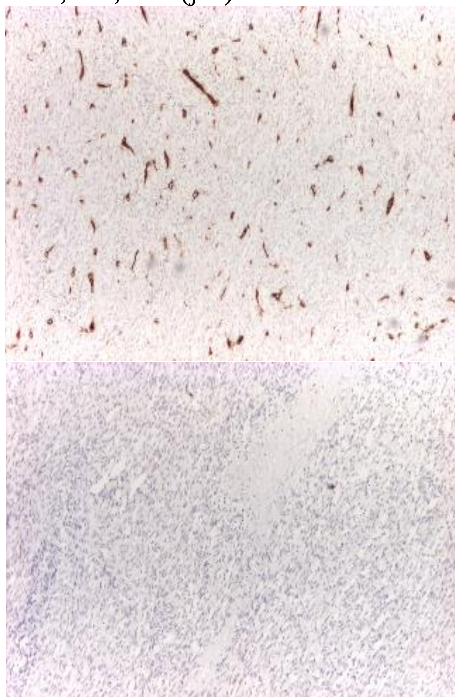


Fig.11. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom, imunhistochimie: CD34 pozitiv la nivelul vaselor de tip capilar, negativ in tumora, CD34, x 4 (sus); CD117 negativ in proliferatul tumoral, CD117, x 4 (jos)

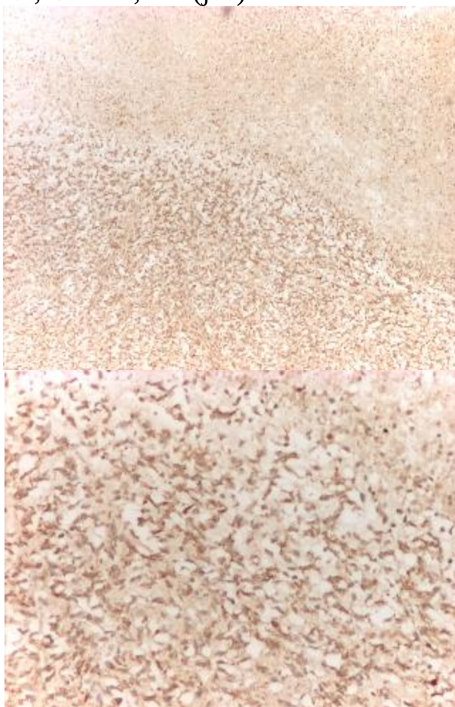


Fig. 12.MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom, imunhistochimie: S100 pozitiv difuz intratumoral, S100, x 4; detaliu S100, x 10

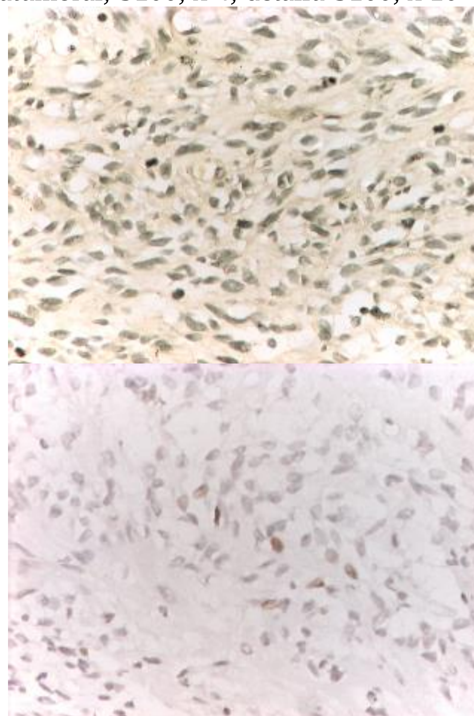


Fig. 13. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom, imunhistochimie: mitoze frecvente, VG, x 20 (sus); Ki67 pozitiv nuclear în 20% din populația tumorală, x10 (jos)

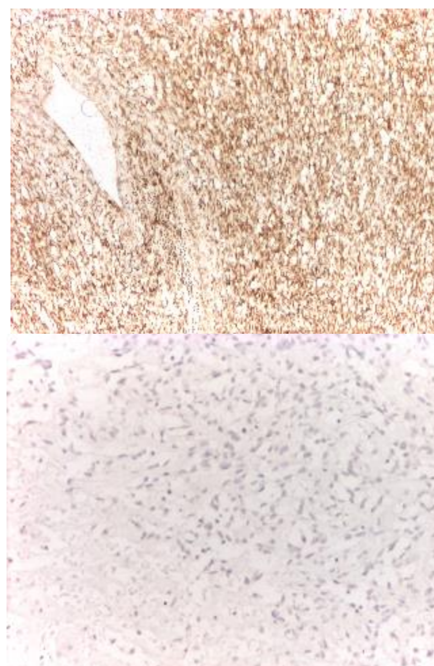


Fig.14. MPNST dezvoltat pe fondul unui schwanom, imunhistochimie: vimentin pozitiv difuz in proliferatul tumoral, Vim, x 4 (stânga); Hcaldesmon negativ intratumoral, x 10 (dreapta)

Bolnavul este îndrumat spre cabinetul oncologic teritorial, dar refuză chimioterapia propusă . Revine la control după șase luni fără recidive. Este pierdut din evidență după 2 ani.

Discuții

Tumora malignă a tecii nervoase periferice (MPNST) este o leziune mezenchimală malignă rară (5% - 10% din sarcoamele de țesut moale), foarte agresivă, cu o supraviețuire slabă și cu rate mari de recidivă [1]. Jumătate (50–60%) din bolnavii cu MPNST au și neurofibromatoză de tip 1 (NF1). Rezecția radicală combinată cu terapia adjuvantă sunt principalele terapii pentru MPNST. Cu tot acest tratament prognosticul rămâne nefavorabil: supraviețuire globală (SG) la 5 ani de 15-66% [1] și rata de recurență locală (LR) de 20% - 85,7% [1,2].

În 2002, OMS a clasificat neurosarcomul, neurofibrosarcomul și **tumora malignă cu celule Schwann ca MPNST.** În 2013, MPNST a fost clasificată ca tumoră de țesut moale, incluzând două subtipuri speciale - schwannom periferic malign epitelioid și tumoră malignă Triton (MTT). Tumora malignă Triton (MTT), tumoră rară (20 % din TMPNST) cu prognostic nefavorabil este un subtip de tumoare malignă a tecilor nervoase periferice cu contingent exclusiv de rabdomiosarcom heterolog. Această entitate ilustrează marea heterogenitate a MPNST, al cărei diagnostic este dificil în absența unui marker specific, mai ales în formele sporadice [3, 4] .

Localizări sincrone cu două localizări diferite sunt foarte rar semnalate în literatură. Peters P.A. et al. publică un studiu pe 192 cazuri tratate pentru MPNST într-o singură instituție (inclusiv 71 de pacienți cu NF-1) în 25 ani identificând un singur caz pacient cu MPNST sincrone (nerv median drept și nerv sciatic drept)la o bolnavă cu NF 1. [5]. Localizări sincrone de MPNST sporadice nu am găsit publicate în literatură.

În privința asocierilor am găsit semnalată o tumora sincronă cutanată malignă a învelișului nervului periferic cu o tumora stromală gastrointestinală jejunală și angiomiolipom submucos la o bolnavă cu neurofibromatoza de tip 1 [6].

Regiunea cervicală are și vase de sânge și nervi importanți, ceea ce explică localizarea MPNST în acest teritoriu anatomic, dar îngreunează controlul marginilor de siguranță a rezecției chirurgicale [7].

Din cauza creșterii active a masei tumorale, unele zone necrotice sunt mai bine identificate prin imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) în comparație cu CT cu substanță de contrast. Examinarea RMN preoperator are o mare importanță pentru a clarifica limita invaziei tumorale. Pentru localizările cervicale prin natura invazivă a tumorii în sine, rata de recurență este încă la 50% până la 80%, iar incidența metastazelor pulmonare, osoase și hepatice a fost de 33%[5]. Rata metastazelor ganglionare locale este scăzută, deci disecția ganglionilor limfatici cervicali nu este obligatorie. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu MPNST este de 53% fără neurofibromatoză, în timp ce rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu neurofibromatoză este de doar 16% [7].

Localizarea retroperitoneală a MPNST este obișnuită. In fata unei tumori retro - peritoneale primare este necesar sa avem in vedere toate diagnosticele posibile pentru a preciza strategia diagnostică si tratamentul. Conform clasificării tumorilor a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aici pot fi identificate tumori mezenchimale benigne și maligne (inclusiv **tumori**

J Surgery, an open access
journal ISSN: 1584-9341

neurogenice), tumori parasimpatice, tumori ale celulelor germinale extragonadale și tumori limfoide. Prin definiție, tumorile retroperitoneale primare încep independent de organele retroperitoneale. În absența markerilor tumorali pozitivi sau a unei biologii evocatoare, este necesară explorarea imagistică și biopsia pentru a preciza diagnosticul în timp util [8].

Diferențierea clinicoradiologică între tumorile benigne și maligne ale tecii nervoase periferice (PNST) este importantă în managementul acestor tumori. Recent s-au folosit instrumente ale inteligenței artificiale (IA) pentru a îmbunătății diagnosticul. Învățarea automată bazată pe radiomică, folosind secvențe RMN și caracteristici clinice au ajutat la diferențierea MPNST de BPNST. Modelul de clasificare a inclus 21 de caracteristici imagistice și clinice. Experții umani nu au fost statistic mai buni față de IA mai ales la cazurile fără informații clinice, în timp ce clasificatorul IA a fost mai performant (P = .001). Radiomics evaluează la nivel de voxel pentru a identifica caracteristicile cantitative semnificative ale imaginii care pot fi folosite pentru a dezvolta modele de predicție bazate pe inteligența artificială. Disponibilitatea datelor de imagini digitale mari oferă potențialul de a traduce clinic tehnicile de radiomică, care au fost aplicate cu succes altor tumori pentru a ajuta diagnosticul [8]. Malignitatea în PNST a fost asociată cu dimensiuni mari (> 5 cm), edem perilezional, intensificare neregulată sau periferică, componente chistice intratumorale pe imagistică, creștere rapidă a tumorii, durere spontană și deficite neurologice clinic. Algoritmul bazat pe învățare automată, optimizat pentru AUC, folosind imagini axiale, ponderate T1, postgadoliniu, a demonstrat un succes cel puțin echivalent, dacă nu superior, interpretării umane, chiar și atunci când clinicienilor li s-au prezentat mai multe date. O rafinare suplimentară folosind imagistica ponderată T2 sau DWI, seturi de date mai mari și tehnici mai profunde de învățare automată pot oferi o putere discriminatorie suplimentară și vor deveni probabil în viitor modele de succes în diagnostic [9].

În ultimii ani, au fost publicate numeroase lucrări privind incidența, prognosticul, genomica și supraviețuirea MPNST. Supraviețuirea și rata de recurență acestor bolnavi diferă în literatură. Supraviețuirea medie la 5 ani este în medie 37% (24-63%). [1].

Studiile privind aspectul genomic al MPNST au crescut considerabil ca număr în ultimii ani. The Genomics of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (GeM) Consortium [9] a sintetizat aceste progrese:

- Inactivarea genei TP53 , și ștergerea genei a CDKN2A/p16 a fost demonstrată în esență în toate MPNST, fie prin modificări somatice ale numărului de copii (SCNA) sau variante cu un singur nucleotide (SNV);
- Este descris rolul important al inactivării complexului represor Polycomb 2 (PRC2) în dezvoltarea MPNST prin mutații sau deleții de inactivare somatică în SUZ12, EED sau EZH2;
- Un subset de MPNST-uri cu pierdere PRC2 arată pierderea trimetilării la lizina 27 a histonei H3 (H3K27me3);
- Rolul potențial emergent al profilurilor de metilare a ADN-ului pentru diagnosticarea și clasificarea tumorilor tecii nervoase.

Printre mai multe modificări genetice, deleția homozigotă a genei CDKN2A/p16 și pierderea rezultată a expresiei p16 par a fi un indicator important al unui MPNST de grad înalt. Prezența acestei deleții într-o tumoră neurogenă ar putea duce la interpretarea unui MPNST de grad înalt [10] .

În MPNST asociat cu NF1 sunt cunoscute patru modificări genetice comune care apar în majoritatea MPNST, inclusiv

mutații în neurofibromina 1 (NF1), CDKN2A , TP53 și membrii complexului represor polycomb 2 (PRC2) [11]. Cu toate acestea, studiile genomice mai ample au identificat, de asemenea, variante genetice recurente, dar mai puțin prevalente, în MPNST [11]. MPNST demonstrează dezechilibre genomice complexe și aberații cromozomiale. În plus față de delețiile comune ale genelor supresoare tumorale NF1 , CDKN2A , TP53 și LOF din genele PRC2 EED și SUZ12 , au fost identificate alte câteva evenimente genomice recurente în MPNST sporadic și asociat cu NF1 [10]. În plus față de pierderea funcției NF1 și PRC2, mutațiile BRAF sunt raportate ca un mecanism alternativ pentru activarea aberantă a semnalizării RAS în MPNST, deși la o frecvență mai mică (variind de la 0-9,7%) și apar mai frecvent în cazurile sporadice decât cele asociate cu NF1. Secvențierea întregului genom și a exomului întreg pe un subset suplimentar de MPNST asociat cu NF1 a identificat mutații în gene suplimentare asociate cu cromatina, inclusiv CHD4 , AEBP2 , EPC1 și EZH2, în special în tumorile cu SUZ12 intactă [11].

Studiul modificărilor genomice din biologia MPNST pot a ajuta la descoperirea unor tratamente îmbunătățite pentru aceste tumori clasic chimiorefractare

Cai Z et al în 2020 [1] a făcut o amplă metaanaliză, studiind 3725 lucrări publicate referitor la MPNST în perioada 1966 – 2020, din care a reținut pe baza unor criterii stricte de selecție 28 articole cu peste 30 cazuri tratate, urmărite în timp (supraviețuire), cu scor de calitate de 5 sau mai mare (scala Newcastle-Ottawa). Autorii au ajuns la următoarele concluzii:

- supraviețuirea globală nu depinde de sex;
- nu există nicio diferență semnificativă în supraviețuirea globală între subgrupurile mai în vârstă și cele mai ti.nere;
- pacienții cu MPNST asociat cu NF 1 au o supraviețuire mai slabă decât pacienții cu MPNST sporadic;
- dimensiunea mare a tumorii (peste 5 cm) au prognostic nefavorabil; în cazul nostru ambele tumori depășeau cu mult 5 cm;
- invazia fasciei a crescut semnificativ riscul de prognostic nefavorabil;
- localizarea tumorii influențează prognosticul în sensul că localizările cervico -cefalice și toracice sunt mai agresive;
- gradingul tumoral III după AJCC 2017 a avut un risc crescut de prognostic nefavorabil comparativ cu gradul I;
- pacienții cu metastaze au avut o supraviețuire mult mai slabă decât cei fără metastaze;
- marginile de rezecție chirurgicală R0 au avut un prognostic mai bun decât R1 și R2;
- în ansamblu, chimioterapia pentru MPNST este un factor de protecție semnificativ pentru supraviețuirea globală (OS);
- și radioterapia pentru MPNST a fost un factor de protecție semnificativ pentru OS.

Tratamentul principal pentru MPNST este terapia chirurgicală [1]. Marja de securitate oncologică adecvată este vitală pentru a controla recurența locală și apoi supraviețuirea pacienților. Studiul a demonstrat că rezecția cu margine negativă a fost un factor de protecție pentru un prognostic mai bun. În plus, rezultatele cumulate au indicat, de asemenea, chimioterapia și radioterapia au fost importante pentru a îmbunătăți supraviețuirea. Prin urmare, terapiile adjuvante sunt recomandate pentru pacienții cu MPNST, în special pentru pacienții cu margini pozitive [1].

Până în prezent, tratamentele țintite, ne citotoxice au demonstrat un succes clinic limitat cu MPNST, subliniind nevoia de a explora alte căi cheie pentru a găsi noi

abordări terapeutice îmbunătățite. Sunt studii care susțin rolul căii RAS/MEK/ERK și al angiogenezei în patogenia MPNST, care sugerează că o combinație de inhibitori MEK și agenți antiangiogenici ar putea reprezenta o strategie terapeutică promițătoare [9].

La ora actuală se cunoaște faptul că fiziopatologic în MPNST se constată pierderea genei supresoare tumorale neurofibrominei și activarea ulterioară a căii Ras, dar terapia țintită pentru a modifica prognosticul nefavorabil observat la pacienții cu MPNST a fost până acum fără succes. Pacienții cu MPNST sunt tratați conform algoritmilor de tratament pentru sarcomul țesuturilor moi cu terapie pe bază de antraciclină ca terapie de primă linie de elecție pentru pacienții cu MPNST nerezecabilă, local avansat sau metastatic. Dincolo de terapia de primă linie pe bază de antracicline, alți agenți de chimioterapie citotoxic standard utilizați în MPNST avansat includ agentul de alchilare ifosfamida și inhibitorul topoizomerazei II etoposida [10].

Ca rezultat al înțelegerii îmbunătățite a variantelor genomice MPNST, mai multe terapii țintite au fost testate în modele preclinice MPNST. De exemplu, capmatinib, inhibitorul tirozin kinazei specific MET, s-a arătat promițător, în special în combinație cu inhibitorul MEK trametinib, într-un model MPNST GEM condus de NF1-MET . MPNST mutant BRAF poate răspunde, de asemenea, la terapia țintită - RAF vemurafenib .Eforturile de a viza acetilarea histonelor într-un model preclinic MPNST cu pierderea SUZ12 au redus tumorile atunci când sunt combinate cu inhibarea MEK [11], în timp ce alți inhibitori de ADN metiltransferazei par să afecteze supravegherea imună a MPNST. Este probabil ca, în viitorul apropiat, studiile clinice MPNST să includă terapii care inhibă componente ale mașinării epigenetice 12,13,14,16].

Combinații de inhibitori țintiți sunt testate activ în modele preclinice pentru a îmbunătății tratamentul. SHP2 fosforilat este reglat în mod adaptiv ca răspuns la inhibitorii MEK în tumorile maligne ale tecii nervoase periferice (MPNST) care și-au pierdut expresia NF1. Sunt dovezi că combinația de inhibitori SHP2 cu inhibitori de MEK au eficacitate în modelele preclinice MPNST [15,16].

În general **prognosticul** este nefavorabil iar terapiilor adjuvante sunt necesare. În acest studiu, care a cuprins cele mai multe studii publicate, rata OS pe 5 ani a fost de 49% (interval, 16-63%). Dintre sarcoame, MPNST are cea mai mare rată de recurență. În review ul prezentat rata de recidivă locală combinată a fost de 37% (interval, 13-86%). Acest rezultat a arătat că a fost necesară aplicarea unei terapii agresive eficace pentru a controla recurența locală [1].

În concluzie:

Tumora malignă a tecii nervoase periferice (MPNST) sporadice sunt rare, dar au un prognostic nefavorabil.

Localizări sincrone cu două localizări diferite sunt foarte rar semnalate în literatură.

Diagnosticul presupune o imagistică performantă (IRM), ajutată de IA, imunhistochimie și mai ales diagnostic genomic.

Tratamentul este eminamente chirurgical, dar rezultatele pot fi îmbunătățite doar prin molecule noi ce vizează modificările genomice.

Declarația de conflict de interese.

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau nonfinanciare pentru datele și informațiile prezentate în articol. A fost obținut consimțământul informat scris de la pacient pentru publicarea acestui raport de caz și a imaginilor însoțitoare.

Bibliografie

1. Cai Z, Tang X, Liang H, Yang R, Yan T, Guo W. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020 Sep 30;18(1):257.
2. Somatilaka BN, Sadek A, McKay RM, Le LQ. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation. Oncogene. 2022 Apr;41(17):2405-2421.
3. Brunet A, Hermeziu O, Luciani A, Ortonne N. Tumeur Triton maligne : à propos d'un cas [Malignant Triton tumour: A case report]. Ann Pathol. 2021 Jun;41(3):317-322
4. Nielsen GP, Chi P. Peripheral nerve sheath tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board Editor. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Soft Tissue and Bone Tumours. Lion: International Agency for Research in Cancer, 2020, 254-257.
5. Peters PA, Kaszuba MC, Raghunathan A, Puffer RC, Spinner RJ. Synchronous Development of Multicentric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Institutional Review. World Neurosurg. 2018 Dec 28:S1878-8750(18)32911-5.
6. Kim KJ, Kim MS, Hong R, Lim SC. Synchronous cutaneous malignant peripheral nerve sheath tumor and jejunal gastrointestinal stromal tumor and submucosal angiomyolipoma in type 1 neurofibromatosis: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2023 Jan 20;102(3):e32696.
7. Han S. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Head and Neck Region. J Craniofac Surg. 2022 Nov-Dec 01;33(8):2711-2712.
8. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Overview of primary adult retroperitoneal tumours. Eur J Surg Oncol. 2020 Sep;46(9):1573-1579
9. Zhang M, Tong E, Hamrick F, Lee EH, Tam LT, Pendleton C, Smith BW, Hug NF, Biswal S, Seekins J, Mattonen SA, Napel S, Campen CJ, Spinner RJ, Yeom KW, Wilson TJ, Mahan MA. Machine-Learning Approach to Differentiation of Benign and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Multicenter Study. Neurosurgery. 2021 Aug 16;89(3):509-517.
10. Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Nishida Y, Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM. Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs. Genes (Basel). 2020 Apr 2;11(4):387. doi: 10.3390/genes11040387
11. Tajima S, Koda K. A neurogenic tumor containing a low-grade malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) component with loss of p16 expression and

homozygous deletion of CDKN2A/p16: a case report showing progression from a neurofibroma to a high-grade MPNST. Int J Clin Exp Pathol. 2015 May 1;8(5):5113-20.
12. Lemberg KM, Wang J, Pratilas CA. From Genes to -Omics: The Evolving Molecular Landscape of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. Genes (Basel). 2020 Jun 24;11(6):691.
13. González-Muñoz T, Kim A, Ratner N, Peinado H. The Need for New Treatments Targeting MPNST: The Potential of Strategies Combining MEK Inhibitors with Antiangiogenic Agents. Clin Cancer Res. 2022 Aug 2;28(15):3185-3195.
14. Hassan A, Pestana RC, Parkes A. Systemic Options for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. Curr Treat Options Oncol. 2021 Feb 27;22(4):33.
15. Aplin AE, Capparelli C. Combined SHPments: An Effective Therapeutic Strategy for MPNST. Cancer Res. 2021 Jan 15;81(2):266-267.
16. N. Radu, I. Ghita, I.Rau, Therapeutic Effect of Polysaccharides from Plantago Species, Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2010 - Taylor & Francis